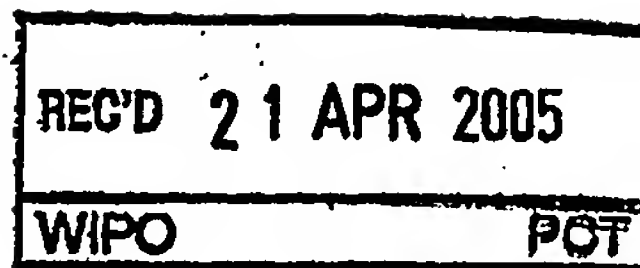


特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

代理人 須磨 光夫 様 あて名 〒105-0004 東京都港区新橋5-19-15 A. D TAIHEI BLDG. 5階



PCT
国際調査機関の見解書
(法施行規則第40条の2)
[PCT規則43の2.1]

発送日
(日.月.年) 19.04.2005

出願人又は代理人 の書類記号 W01042	今後の手続きについては、下記2を参照すること。
国際出願番号 PCT/JP2005/000032	国際出願日 (日.月.年) 05.01.2005
	優先日 (日.月.年) 06.01.2004
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ C07K14/525, A61K38/00, 47/48 // C12N15/09	
出願人 (氏名又は名称) 株式会社林原生物化学研究所	

1. この見解書は次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 見解の基礎
- ☐ 第II欄 優先権
- ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☒ 第IV欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
- ☐ 第VII欄 国際出願の不備
- ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日 06.04.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 深草 亜子 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

第 I 欄 見解の基礎

1. この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

☐ この見解書は、_____ 語による翻訳文を基礎として作成した。
それは国際調査のために提出された PCT 規則 12.3 及び 23.1(b) にいう翻訳文の言語である。

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☒ コンピュータ読み取り可能な形式

- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第Ⅲ欄。新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 3, 5, 9 及び 1, 6, 7 の一部

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 3, 5, 9 及び 1, 6, 7 の一部 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第IV欄。発明の単一性の欠如

1. 追加手数料納付の求め（様式PCT/ISA/206）に対して、出願人は、

☐ 追加手数料を納付した。

☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。

☒ 追加手数料の納付はなかった。

2. ☐ 国際調査機関は、発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際調査機関は、PCT規則 13.1、13.2 及び 13.3 に規定する発明の単一性を次のように判断する。

☐ 満足する。

☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲 1 には複数の腫瘍壊死因子変異体蛋白質が含まれているが、これらは TNF-R1 又は TNF-R2 のどちらかに特異的に結合するものである点で共通しており、腫瘍壊死因子に対してアンタゴニスト作用を有するものとアゴニスト作用を有するものに分けられる。例えば文献 JP 7-285997 A には、「配列表における配列番号 1 で表されるアミノ酸配列における N 末端」から 86 番目のアミノ酸残基が置換された腫瘍壊死因子変異体蛋白質であって、TNF-R1 に特異的に結合するアゴニストが記載されているから、「TNF-R1 又は TNF-R2 のどちらかに特異的に結合する」ことをもって、先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。よって、請求の範囲 1 に含まれる複数の腫瘍壊死因子変異体蛋白質は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

請求の範囲 3 にも複数の腫瘍壊死因子変異体蛋白質が含まれており、これらは TNF-R1 又は TNF-R2 のどちらかに特異的に結合するものであって、腫瘍壊死因子に対してアゴニスト作用を有する点で共通している。しかし上述の通り、「配列表における配列番号 1 で表されるアミノ酸配列における N 末端」から 86 番目のアミノ酸残基が置換された腫瘍壊死因子変異体蛋白質であって、TNF-R1 に特異的に結合するアゴニストが既に知られているから、「TNF-R1 又は TNF-R2 のどちらかに特異的に結合するアゴニスト」であることをもって、先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。よって、請求の範囲 3 に含まれる複数の腫瘍壊死因子変異体蛋白質は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

請求の範囲 5 についても同様である。

（補充欄に続く）

4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。

☐ すべての部分

☒ 請求の範囲 補充欄参照

に関する部分

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1 2 4 6-8	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 2 4 6-8	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 2 4 6-8	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1 : US 5606023 A

文献2 : J.Biol.Chem., 1993, Vol.268, p.26350-26357

文献3 : Drug Delivery System, 2003, Vol.18, p.536-544

請求の範囲1, 2, 4, 6-8に係る発明は、国際調査報告で引用された文献1-3より進歩性を有しない。

文献1には、TNFR-p75（本願におけるTNF-R2）へのTNFの結合が毒性の副作用に関連しており、TNFR-p55（本願におけるTNF-R1）へのTNFの結合が悪性細胞に対する細胞毒性活性に関連していること（第1欄第等）、及びTNFR-p75（本願におけるTNF-R2）に対して特異的に結合するTNF変異体がアンタゴニストとして作用する場合は、TNFによって誘起される全身毒性の抑制に有用であること（第2欄等）が記載されている。つまり、一方の受容体に特異的であり、かつアンタゴニストとして作用するTNF変異体を得ようとする動機が示されている。

ここで文献2等にも記載されているように受容体への結合特異性に関与するTNFのアミノ酸残基が知られており、また文献3に記載されている（p.538等）「フェージ表面提示法を駆使した機能性人工蛋白質の創製システム」等の、網羅的なアミノ酸置換変異体を効率的にスクリーニングする方法も知られていることから、文献1において示唆されている「一方の受容体に特異的であり、かつアンタゴニストとして作用するTNF変異体」を得ることは、当業者であれば容易に想到し得ることである。

文献3には、生理活性蛋白質の生体内安定性を改善するために、ポリエチレングリコールなどの水溶性高分子を蛋白質に結合させることも記載されており（p.539等）、さらにこのような構成を付加することは、当業者が必要に応じてなし得ることである。

補充欄。

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 IV 欄の続き

3.

したがって、請求の範囲 1－9 には、「TNF-R1 又は TNF-R2 のどちらかに特異的に結合するアンタゴニストに関する発明、及び配列番号 37 乃至 59 で表されるアミノ酸配列のいずれかに関する発明という、24 の発明が記載されている。

4.

請求の範囲 1、6、7 のうちアンタゴニスト作用を有する腫瘍壊死因子変異体蛋白質に関する部分及び請求の範囲 2、4、8